

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 22 (275) Листопад 2011 р.

Передплатний індекс – 35272

Согласно официальным данным, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляют одну из основных групп лекарственных средств, которые реализуются в Украине.

Л.Н. Мосийчук, д.м.н., И.В. Кушниренко, к.м.н., ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

Проблема НПВП-гастропатий и их лечение

НПВП применяют в лечении заболеваний суставов, патологии сердечно-сосудистой системы, неврологических нарушений и т. п. Противовоспалительное действие НПВП заключается в угнетении синтеза простагландинов путем снижения продукции циклооксигеназы-2. Угнетение синтеза простагландинов обуславливает развитие гастропатий. Кроме того, есть и прямое повреждающее действие этих средств на слизистую оболочку (СО) желудка. Свойства НПВП, продолжительность их приема, особенности организма пациентов влияют на риск развития НПВП-гастропатий, которые характеризуются развитием тяжелых и угрожающих жизни осложнений, развивающихся у 1-5% пациентов, принимающих НПВП более 1 года.

Установление факторов риска является очень важным моментом для определения тактики ведения больного. К таким факторам относят пожилой возраст (>65 лет), сопутствующее использование системных глюкокортикоидов или антикоагулянтов, наличие в анамнезе язвы, осложненной кровотечением, ревматоидного артрита, сердечно-сосудистых заболеваний, желудочно-кишечных диспепсических расстройств, которые ассоциируются с приемом НПВП, а также курение. Анализ результатов исследования, проведенного Sung-Hun Lee и соавт. в 2008 г., включавшего 3140 пациентов с заболеваниями суставов, которым назначали НПВП, показал, что 45% участников относятся к группе высокого и очень высокого риска развития гастроинтестинальных осложнений. Около 54% больных с развитием осложнений были старше 65 лет, коморбидные состояния (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет, гипертоническая болезнь) имели место у 46%. Повышение доз НПВП привело к осложнениям у 43% обследованных, наличие желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе отметили 36% больных. Осложнения возникли у 15% пациентов, принимавших АСК.

Известно, что существует три уровня защиты СО: передэпителиальный, включающий слизистый барьер, бикарбонаты, поверхностные активные фосфолипиды; эпителиальный – факторы роста, пролиферация клеток, регенерация; подэпителиальный – микроциркуляция крови, лейкоциты.

Исследование системы защиты СО проводилось начиная с 1980-х гг., именно тогда была доказана важная роль простагландинов как протекторного фактора. Роль простагландинов в защите слизистой оболочки включает снижение кислотопродукции, увеличение продукции слизи, бикарбонатов, регуляцию синтеза белков – факторы, важные для поддержания гомеостаза в СО.

В защите СО также имеет значение и синтез окиси азота (NO), который модулирует ряд защитных свойств (кровоток, синтез слизи, бикарбонатов) и наряду с простагландинами играет немаловажную роль в заживлении язв и эрозий.

Патофизиологические механизмы развития НПВП-гастропатий связаны с изоферментами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые были выделены в 1990-х гг. Сегодня известно, что ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, тогда как синтез ЦОГ-2 индуцируется при развитии воспаления. Традиционные НПВП подавляют деятельность обеих изоформ ЦОГ, что приводит к снижению их функциональных возможностей в синтезе простагландинов и, соответственно, к снижению защитных свойств СО желудка. На фармацевтическом рынке существуют НПВП, относящиеся к группе коксибов, которые способны селективно ингибировать ЦОГ-2.

Существуют некоторые аспекты механизма развития поражений СО желудка, которые требуют дальнейшего изучения. Именно их пытаются объяснить теория накопления НПВП в клетках с последующим их разрушением. Большинство НПВП являются слабоорганическими кислотами. В желудочном соке они неионизированные и липофильные, при поступлении в желудок проникают через СО, эпителий и клеточную мембрану к цитоплазме, где рН-фактор является нейтральным. В нейтральной рН НПВП ионизируются, становятся гидрофильными и таким образом накапливаются в пределах клетки, что в дальнейшем приводит к нарушению целостности эпителия и развитию поражений слизистой оболочки.

Положения этой теории обуславливают поиск учеными новых лекарственных средств, способных нивелировать повреждающий потенциал НПВП. В частности, исследуют эффективность комбинации АСК и γ -токоферола. На наличие антиокислительного потенциала у ингибиторов протонной помпы (ИПП) указывают Н. Matsui и соавт. Исследованиями С. Desai и соавт. (2009)

на основании изучения экспрессии генов, кодирующих белки, ответственные за развитие воспалительных процессов в СО, показано, что уровень экспрессии провоспалительного цитокина IL-8 в СО был выше у пациентов, у которых на фоне приема НПВП напроксена в течение 7 дней развились эрозивно-язвенные поражения в желудке. По данным О. Handa и соавт. (2006), К. Higuchi и соавт. (2009), именно ИПП способны снижать синтез IL-8 клетками, позволяя уменьшать провоспалительные процессы в СО и вызывать гастропротекторное действие.

Не вызывает сомнений необходимость назначения антисекреторных средств (ИПП) пациентам с риском развития гастродуоденальных осложнений при приеме НПВП. В пользу эффективности такого подхода свидетельствует целый ряд исследований. При подборе ИПП следует учитывать особенности метаболизма различных препаратов этой группы, поскольку каждый из них имеет особенности фармакокинетики. Известно, что ИПП пантопразол обладает высокой биодоступностью, наибольшей рН-селективностью среди других молекул ИПП. У пантопразола наибольшее время восстановления протонных помп после однократного приема – 92 ч. В пользу пантопразола высказываются в своих исследованиях многие ученые.

Учитывая длительный период лечения ИПП, необходимо отметить важность экономической составляющей терапии. Ингибитор протонной помпы Паносид® (пантопразол) относится к категории препаратов, доступных для широкого круга пациентов, и, принимая во внимание клинические преимущества, при проведении исследования мы посчитали целесообразным использовать именно Паносид®.

Целью исследования было изучение эффективности ИПП Паносид® (пантопразол 40 мг) компании Ananta Medicare (Великобритания) в лечении поражений гастродуоденальной зоны, ассоциированных с приемом НПВП.

Материалы и методы

Обследовано 23 больных, находившихся на лечении в отделении заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Средний возраст пациентов составил $58,3 \pm 4,8$ года. Критерием включения в обследование был прием НПВП не реже 1 р/нед в течение ≥ 1 мес. Проводили клиническое обследование пациента с изучением лекарственного анамнеза, клинической симптоматики, жалоб, данных объективного обследования.

Макроскопическое состояние СО эзофагогастродуоденальной зоны изучено с помощью эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) по общепринятой методике. Для стандартизации результатов эндоскопического исследования органов эзофагогастродуоденальной зоны использовали Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы, рекомендованную Всемирной организацией эндоскопии пищеварительной системы.

В схему лечения пациентов включали ИПП Паносид® (пантопразол 40 мг). Длительность курса терапии рассчитывали в зависимости от поражения СО: при наличии поверхностных эрозий Паносид® назначали в дозе 40 мг 1 р/день в течение 4 нед, при наличии язв СО гастродуоденальной зоны – в дозе 40 мг 1 р/день в течение 4-8 нед с последующим продолжением приема 1 р/день при условии необходимости продолжения терапии НПВП. Препарат назначали за 1 час до еды. Эффективность терапии оценивали путем анализа диспепсических явлений и болевой синдромы. Эндоскопический контроль заживления дефектов СО гастродуоденальной зоны осуществляли на 14-й и 28-й день лечения.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета прикладных программ.

Результаты и обсуждение

Для больных наиболее характерными были диспепсический (21 случай, 91,3%) и болевой (20 случаев, 87%) синдромы. Болевой синдром оценивали по локализации, интенсивности и взаимосвязи со временем приема пищи и временем суток (табл. 1).

Клинические проявления	До лечения (n=23)	
	n	%
Всего	20	87,0
Локализация боли:		
ретростеральная	14	60,9
эпигастрий	19	82,6
пилородуоденальная зона	15	65,2
Характер боли:		
усиление боли ночью	17	73,9
связь болевого синдрома с приемом пищи	13	56,5
боль натощак	19	82,6
во время приема пищи	6	26,1
через 30 мин после приема пищи	7	30,4
не связан с приемом пищи	4	17,4

Диспепсические проявления	До лечения (n=23)	
	n	%
Всего	21	91,3
Изжога:		
1-2 р/нед	7	36,8
>более 2 р/нед	12	63,2
Отрыжка:		
воздухом	15	65,2
воздухом с примесью еды	12	80,0
Тяжесть в эпигастрии после еды	3	20,0
Тошнота	18	85,7
Сухость во рту	12	57,1
Горечь во рту	8	38,1
Вздутие живота	10	47,6
	14	66,7

Как видно из представленных данных, обследованные пациенты чаще всего жаловались на болевой синдром в эпигастрии с усилением преимущественно натощак и ночью. Около трети пациентов испытывали боль при приеме пищи и через 30 мин после еды, что можно объяснить раздражением дистального

Клинический пример

Пациент М., 1951 г. р., обратился в ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» в июне 2011 г. с жалобами на постоянные боли в эпигастрии, которые значительно усиливались натощак и через 20-30 мин после приема пищи; горечь во рту, частую отрыжку воздухом, вздутие живота. В анамнезе около 10 лет язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Последнее обострение – 2 года назад, лечился по месту проживания с улучшением. Ухудшение самочувствия отмечает около 2 мес, боль стала настолько интенсивной, что затрудняет повседневную деятельность. При тщательном опросе выяснилось, что в течение года в связи с частой головной болью принимает самостоятельно НПВП (цитрамон, седалгин и др.) до 10-12 таблеток в сут. Стаж курильщика составляет около 23 лет, до 2 пачек в день.

При объективном обследовании: астенического телосложения; тургор кожи снижен, цвет кожи и СО обычный. Язык влажный, обложен белым налетом. При обследовании живота отмечается болезненность при пальпации в эпигастрии, проекции пилородуоденальной зоны. Симптомов раздражения брюшины нет.

По данным ЭГДС (15.06.2011 г.): язва пилоробульбарного отдела. Грубая деформация пилоробульбарного отдела по признакам частичного стенозирования. Дуоденогастральный рефлюкс. Эрозивная бульбопатия.

Результаты гистологического исследования биоптатов (24.06.2011 г.): в биоптатах из краев язвенного дефекта кишечная метаплазия покровно-ямочного эпителия по толстокишечному типу, фибробластическая реакция собственной пластинки СО.

По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости признаки хронического панкреатита, хронического холецистита, диффузных изменений печени. Рентгенологическое исследование желудка признаков стенозирования не выявило.

Пациенту проводилась терапия с включением Панозида 40 мг 1 р/день, ребамипида 100 мг 3 р/день.

Дополнительные лабораторные исследования выявили повышение уровня холестерина в сыворотке крови, исследование сосудов – атеросклеротические изменения. Для уточнения генеза головной боли и коррекции лечения пациент был обследован невропатологом, проконсультирован психотерапевтом, что предоставило возможность осуществить комплексный подход к его лечению. В результате состояние пациента улучшилось, в связи со значительным уменьшением головной боли удалось значительно ограничить применение НПВП, а затем и отказаться от их приема.

Результаты ЭГДС от 11.07.2011 г. свидетельствуют о заживлении язвенного дефекта. Пациенту назначена поддерживающая терапия Панозидом в дозе 40 мг/день, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению.

отдела желудка и двенадцатиперстной кишки пищевыми волокнами и/или нарушениями антродуоденальной координации на фоне повреждения СО гастродуоденальной зоны. Менее чем у 20% пациентов болевой синдром не был связан с приемом пищи и имел постоянный характер. Анализ составляющих диспепсического синдрома представлен в таблице 2.

Результаты анализа показали, что прежде всего следует обращать внимание на появление таких симптомов, как изжога, тяжесть в эпигастрии после еды и отрыжка воздухом, которые в совокупности с наличием в анамнезе приема НПВП требуют тщательного дальнейшего обследования и проведения ЭГДС.

При оценке макроскопического состояния СО желудка и двенадцатиперстной кишки эритематозные изменения СО желудка обнаружены у всех обследованных пациентов. Выраженность эритемы СО антрального отдела желудка у большинства пациентов соответствовала 3 степени – 69,6%. Диффузная эритема СО желудка чаще соответствовала 2 степени и выявлена у 56,5% обследованных. Острые эрозии СО желудка выявлены в антральном отделе у 17 пациентов (73,9%); более чем в половине случаев (у 8 (34,8%) обследованных) они ассоциировались с острыми эрозиями в луковице двенадцатиперстной кишки. У 6 (26,1%) пациентов при ЭГДС обнаружили антральную язву желудка, причем у 2 из них (8,7%) уже на фоне рубцовой деформации препилорической части.

После назначенного лечения болевой синдром был полностью купирован через 5,4±1,1 дня лечения. Следует отметить, что большинство пациентов с эрозивными изменениями СО отмечали отсутствие боли уже на 2-3-й день лечения, у пациентов с язвами желудка болевой синдром сохранялся более длительно. В первые дни лечения интенсивность изжоги значительно снизилась, купирована она была в среднем через 4,2±1,9 дня лечения. В целом в течение 7-8 дней удалось достичь нивелирования диспепсического и болевого синдромов у подавляющего большинства больных. У одной пациентки для улучшения состояния потребовалось более продолжительное время ввиду сохранения головной боли, в связи с чем ей трудно было отказаться от приема НПВП.

На 14-й день лечения заживление язвенного дефекта в антральном отделе желудка произошло у 5 (21,7%) обследованных. У одной пациентки язва регистрировалась в стадии рубцевания, что заставило усилить гастропротекторную терапию. Эрозивные изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке не выявлены ни у одного пациента, выраженность диффузной эритемы СО и эритемы СО антрального отдела желудка снизилась до 1 и 2 степени соответственно.

В процессе лечения Панозидом не было отмечено клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые применялись в комплексной терапии. По-видимому, это связано с тем, что Панозид® обладает более низким, чем у других молекул ИПП, сродством с системой цитохрома P450. Побочных явлений на фоне проведения лечения у пациентов не выявлено.

Развитие НПВП-гастропатий является чрезвычайно важной медицинской проблемой, которая требует тщательного подхода как к изучению основных механизмов их возникновения, так и к разработке стандартов ведения группы пациентов, которым назначение НПВП является крайне необходимым. Следует проводить работу с пациентами с объяснением рисков и важности соблюдения всех рекомендаций врача, необходимости постоянного приема назначенных гастропротекторов, поскольку достижение приверженности к терапии позволяет снизить развитие тяжелых осложнений. Наиболее оптимальными препаратами для уменьшения вероятности развития поражений СО гастродуоденальной зоны являются ИПП благодаря их кислотоснижающим и антиоксидантным свойствам. Особенности метаболизма Панозида делают его препаратом выбора для профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Применение Панозида в комплексном лечении пациентов с НПВП-гастропатиями позволяет достичь желаемого положительного эффекта: нивелирования болевого, диспепсического синдрома, заживления язв и эрозий в ранние сроки лечения.

Выводы

1. У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны необходим тщательный сбор лекарственного анамнеза для определения генеза этих поражений и выбора оптимальной тактики лечения.
2. Применение Панозида в комплексном лечении пациентов с НПВП-гастропатиями позволило достичь хорошего клинического эффекта: раннего нивелирования болевого, диспепсического синдрома, заживления дефектов СО гастродуоденальной зоны при отсутствии побочных эффектов.
3. Расчет длительности терапии Панозидом рекомендуем осуществлять в зависимости от степени поражения СО: при наличии поверхностных эрозий – 40 мг/сут в течение 4 нед, при наличии язв – в дозе 40 мг/сут в течение 4-8 нед. При необходимости продолжения приема НПВП рекомендован прием Панозида 40 мг 1 р/сут за 1 ч до еды.

Список литературы находится в редакции.